

Artigo Original

Estudo SAVEME (Salvamento Miocárdico Após Angioplastia de Resgate: Avaliação por Ressonância Magnética). Racional e desenho do estudo

Marco Túlio de Souza^{a,*}, Luiz Fernando Ybarra^b, Thiago Pouso Oliveira^a, Marly Uellendahl^a, Ana Carolina Correa de Souza^a, Eryca Vanessa Santos de Jesus^a, Antônio Célio Camargos Moreno^c, Adriano Henrique Pereira Barbosa^a, José Marconi Almeida Sousa^a, Adriano Caixeta^a, Cláudia Maria Rodrigues Alves^a, Antônio Carlos de Carvalho^a

^a Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Programa Chronic Total Occlusion and Complex Percutaneous Coronary Intervention, McGill University, Montreal, Canadá

^c Setor de Autarquias, Prefeitura Municipal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 5 de janeiro de 2016

Aceito em 8 de março de 2016

Palavras-chave:

Infarto do miocárdio

Terapia fibrinolítica

Imagem por ressonância magnética

RESUMO

Introdução: A doença aterosclerótica é responsável por um terço dos óbitos ocorridos anualmente, pois frequentemente leva a complicações como infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IMCST). A intervenção coronária percutânea (ICP) de resgate é indicada caso ocorra falha da terapia trombolítica administrada neste cenário. No entanto, os benefícios, em termos de redução da taxa de mortalidade e da quantidade de miocárdio efetivamente salvo, não são bem estabelecidos. O desenvolvimento de novas ferramentas, entre elas a ressonância magnética cardíaca, para identificar a área miocárdica em risco e infartada, elevou a acurácia diagnóstica. Diferentemente do contexto da ICP primária, pouco se sabe sobre a relação entre o fluxo coronário epicárdico e microvascular após a ICP de resgate e a área de miocárdio salva. O objetivo deste estudo é avaliar se existe relação entre tais fluxos e a área de miocárdio salva identificada pela ressonância magnética.

Métodos: Estudo prospectivo, aberto, unicêntrico, de intervenção. Serão selecionados 72 pacientes com IMCST que tiverem realizado ICP de resgate após falha documentada da terapia fibrinolítica transferidos para este serviço, obedecendo uma estratégia fármaco-invasiva.

Conclusões: Ao término desta pesquisa, esperamos contribuir para o conhecimento sobre o fluxo coronariano e sua relação com a quantidade de músculo cardíaco salvo após a ICP de resgate. Esta é uma informação que pode ajudar a entender quais casos mais se beneficiam da ICP de resgate.

© 2016 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

SAVEME (Myocardial Salvage After Rescue Angioplasty: Evaluation by Magnetic Resonance) Study: Rationale and Study Design

ABSTRACT

Keywords:

Myocardial infarction

Fibrinolytic therapy

Magnetic resonance imaging

Introduction: Atherosclerotic disease accounts for one-third of deaths annually, as it often leads to complications such as ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Rescue percutaneous coronary intervention (PCI) is indicated in case of thrombolytic therapy failure administered in this scenario. However, the benefits regarding mortality rate reduction and the amount of myocardium that is actually salvaged are not well established. The development of new tools, including cardiac magnetic resonance imaging, to identify the myocardium at risk and the infarcted area has increased diagnostic accuracy. Differently from the context of primary PCI, little is known about the association between epicardial and microvascular coronary flow following rescue PCI and the salvaged myocardial area. The aim of this study is to evaluate whether there is an association between coronary flow and the salvaged myocardial area identified by magnetic resonance imaging.

Methods: This will be a prospective, open, single-center, intervention study. A total of 72 patients with STEMI who underwent rescue PCI after documented failure of the fibrinolytic therapy, and were transferred to our institution, will be selected, observing a pharmacoinvasive strategy.

* Autor para correspondência: Rua Guiratinga, 954, apto. 241, Chácara Inglesa, CEP: 04141-001, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: marcotuliomed@hotmail.com (M.T. Souza).

A revisão por pares é de responsabilidade da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

Conclusions: At the end of this study, the authors expect to contribute to the knowledge about coronary flow and its association with the amount of salvaged cardiac muscle after rescue PCI. This type of information that can help to understand which cases can benefit the most from rescue PCI.

© 2016 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Embora a intervenção coronária percutânea (ICP) primária tenha se provado superior à fibrinólise, esta última ainda é a estratégia terapêutica mais utilizada, principalmente devido a dificuldades logísticas de transferência dos pacientes para a realização da ICP primária em tempo hábil.¹⁻³ Em 30 a 50% dos casos, a trombólise não consegue restaurar um fluxo adequado na artéria culpada (*Thrombolysis in Myocardial Infarction* – TIMI < 3).⁴ Estes pacientes apresentam maior mortalidade precoce e tardia, quando comparados àqueles que obtêm fluxo TIMI 3.⁵ Adicionalmente, uma alteração da perfusão miocárdica, avaliada pelo *TIMI Myocardial Perfusion Grade* (TMPG), pode persistir, apesar do restabelecimento do fluxo epicárdico normal. Esta alteração é associada com maior carga trombótica, maior tamanho do infarto, pior e mais lenta resolução do supradesnivelamento do ST, assim como pior sobrevida a curto e longo prazos.⁶⁻¹³

A ICP de resgate é indicada no cenário da falha fibrinolítica e também tem como objetivo tratar a lesão culpada, reestabelecendo o fluxo normal epicárdico e a perfusão miocárdica. No entanto, o nível de recomendação classe IIa para este procedimento nas diretrizes é reflexo do fato dos benefícios não estarem bem estabelecidos em termos de redução da taxa de mortalidade e da quantidade de miocárdio efetivamente salvo.¹⁴⁻¹⁹ Diante disto, diversos estudos têm procurado avaliar este tratamento, verificando preditores de mortalidade, índice de complicações vasculares e diferenças na redução de mortalidade entre países desenvolvidos e emergentes.²⁰⁻²²

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é uma modalidade de imagem que pode fornecer compreensão adicional da fisiopatologia subjacente na falha de perfusão miocárdica observada pelo TMPG. Ela permite avaliar não só a função miocárdica, mas também determinar a extensão do infarto, estimar o tamanho de eventual área em risco, a viabilidade miocárdica e o grau de obstrução microvascular persistente após terapia de reperfusão.²³⁻²⁷

Appelbaum et al. avaliaram a associação entre o TMPG e a medida de obstrução microvascular persistente aferida pela RMC, realizada em 1 semana e após 3 meses em 21 pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IMCST) tratados com ICP primária. Houve presença de fluxo TIMI 3 após o procedimento em 90% dos pacientes, TMPG alterado (0/1 ou 2) em 48% e evidência de obstrução microvascular persistente na RMC em 52%. Observou-se associação entre o TMPG alterado com a obstrução microvascular persistente na RMC (90% de obstrução microvascular persistente nos pacientes com TMPG 0/1 ou 2 vs. 18% de obstrução microvascular persistente naqueles com TMPG 3; $p < 0,01$) e com maior tamanho de infarto (17,3 vs. 5,2%; $p < 0,01$, respectivamente).²⁸

Outro estudo, que avaliou 50 pacientes com falha na terapia trombolítica que realizaram ICP de resgate e fizeram seguimento com RMC (efetuada em até 6 dias), mostrou pequena quantidade de miocárdio salvo ($3 \pm 4\%$) e ausência de diferença entre pacientes com fluxo TIMI ≤ 2 ou 3 ($3,3 \pm 3,6\%$ nos com TIMI 0-2 vs. $3,0 \pm 3,7\%$ nos com TIMI 3; $p = 0,80$) ou entre aqueles que realizaram ICP de resgate em um tempo mais curto, comparados àqueles com tempo mais pro-

longado. Também não foram observadas associações entre a resolução do ST ou a presença de fluxo TIMI 3 após a ICP de resgate e a quantidade de miocárdio salvo. Estas relações não estavam listadas como desfechos pré-especificados para análise e não podem ser consideradas conclusivas.²⁹

Bodí et al.³⁰ compararam desfechos relacionados a alterações do ventrículo esquerdo na estratégia fármaco-invasiva (151 pacientes) e na ICP primária (93 pacientes). A RMC de 1 semana mostrou semelhante extensão da área em risco nos dois grupos ($29 \pm 15\%$ vs. $29 \pm 17\%$; $p = 0,9$). Diferenças não significativas no tamanho do infarto, área de miocárdio salvo, obstrução microvascular persistente, fração de ejeção, volumes diastólico e sistólico finais foram detectadas na RMC de 1 semana e 6 meses ($p > 0,2$ em todos os casos). Pacientes tratados com ICP de resgate ($n = 35$) foram avaliados separadamente e comparados com pacientes dos grupos trombólise com sucesso e ICP primária. O grupo ICP de resgate apresentou piores índices de fração de ejeção, massa do ventrículo esquerdo, área miocárdica em risco e tamanho do infarto ($p \leq 0,05$ em todos os casos), além de tendência à maior obstrução microvascular ($p = 0,06$) na RMC inicial que os demais grupos. Na RMC aos 6 meses, não houve diferença significativa nos parâmetros avaliados entre os três grupos.³⁰

Os poucos trabalhos existentes na literatura aqui apresentados utilizaram critérios de análise pós-infarto agudo do miocárdio variados, não estando claro qual o melhor período para os desfechos da RMC serem analisados.

Nossa hipótese é que há uma relação entre a alteração no TMPG e no fluxo TIMI ao término da ICP de resgate e o tamanho do infarto e obstrução microvascular, observados pela RMC pós-ICP.

O objetivo principal deste estudo é avaliar o TMPG e o fluxo TIMI, após ICP de resgate, e estabelecer uma relação com os achados de RMC relacionados ao tamanho do infarto e à obstrução microvascular pós-ICP.

Métodos

Desenho do estudo e seleção de pacientes

Estudo prospectivo, aberto, de intervenção, unicêntrico, realizado no Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, em São Paulo (SP). Serão selecionados 72 pacientes com IMCST que tiverem realizado ICP de resgate após falha documentada da terapia fibrinolítica, transferidos para este serviço.

Devem ser incluídos pacientes maiores de 18 anos com quadro clínico de IMCST que tenham sido submetidos à trombólise dentro de 12 horas do início dos sintomas.

A falha da terapia trombolítica será definida por eletrocardiograma realizado após 60 minutos da administração do trombolítico, mostrando resolução do segmento ST < 50%, quando comparado ao eletrocardiograma inicial, associado ou não com persistência da dor torácica ou instabilidade hemodinâmica. Uma vez identificada a fa-

lência do tratamento trombolítico, a equipe de Cardiologia Intervencionista deve ser acionada com urgência para realizar ICP de resgate.

Serão excluídos do estudo pacientes com bloqueio do ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo. Outros critérios de exclusão refletem basicamente as contraindicações conhecidas ao emprego da RMC ou ao uso das medicações adjuvantes ao tratamento percutâneo; impossibilidade de realizar a RMC pré-procedimento (por exemplo: marca-passo preexistente, instabilidade hemodinâmica que impeça o transporte do paciente etc.) ou pós-procedimento (insuficiência cardíaca grave, baixo débito, necessidade de marca-passo por bloqueio atrioventricular de alto grau, entre outros); história de intolerância, reação alérgica ou contraindicação a qualquer uma das medicações do estudo, incluindo o contraste paramagnético (gadolínio), terapia antiplaquetária dupla ou heparina; evento cerebrovascular nos últimos 3 meses; úlcera péptica nos últimos 6 meses; diátese hemorrágica ou coagulopatia; ou recusar a transfusão sanguínea.

O estudo está registrado no clinicaltrials.gov (protocolo NCT02517255). O cronograma prevê a inclusão dos pacientes até o segundo semestre de 2016.

Objetivo geral

O objetivo principal do estudo é avaliar o TMPG e o fluxo TIMI após ICP de resgate, e estabelecer uma relação com os achados de RMC relacionados ao tamanho do infarto e à obstrução microvascular feitas pós-ICP.

Objetivos específicos

São objetivos primários:

- Avaliar a relação entre o aumento do TMPG após a ICP de resgate com sucesso (definida como presença de lesão residual < 30% e fluxo TIMI 3) e os índices de tamanho do infarto agudo do miocárdio e obstrução microvascular persistente, aferidos por RMC realizada durante a internação em até 7 dias e 3 e 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.
- Avaliar a relação entre a alteração do fluxo TIMI epicárdico após a ICP de resgate com sucesso e índices de tamanho do infarto agudo do miocárdio e obstrução microvascular persistente aferidos por RMC realizada durante a internação em até 7 dias e 3 e 6 meses após o infarto agudo do miocárdio.
- Definir se há diferença significativa entre a avaliação da RMC na extensão da área de infarto agudo do miocárdio e de obstrução microvascular persistente aos 3 e 6 meses pós-infarto agudo do miocárdio.

São objetivos secundários:

- Identificar, nos pacientes com TMPG 3, características clínicas e angiográficas associadas à ocorrência de obstrução microvascular.
- Avaliar a relação entre as alterações no eletrocardiograma de 12 derivações (resolução do supradesnívelamento de ST e soma da voltagem do supradesnívelamento de ST e da onda Q) pré e pós-ICP com os índices de tamanho do infarto agudo do miocárdio e obstrução microvascular persistente aferidos por RMC.
- Comparar o TMPG e os índices de tamanho do infarto agudo do miocárdio e obstrução microvascular persistente após ICP de resgate com sucesso entre as seguintes indicações de ICP de resgate: (a) dor precordial persistente, refratária ao tratamento clínico; (b) resolução do segmento ST < 50% na pior derivação no eletrocardiograma realizado pelo menos 60 minutos após a administração do trombolítico; (c) associação dos itens (a) e (b).
- Avaliar a relação entre o tempo do início da dor torácica até a ICP de resgate e TMPG e os índices de tamanho do infarto agudo do miocárdio e obstrução microvascular persistente.
- Avaliar a relação entre o tempo para fibrinólise e o tempo para ICP de resgate com a quantidade de miocárdio salvo.

Descrição da intervenção coronária percutânea de resgate

Os pacientes serão tratados de acordo com os cuidados padrão para IMCST. Os cateterismos devem ser realizados por via femoral e no modelo da estratégia fármaco-invasiva.³¹ O uso de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, a escolha do tipo de acesso (radial ou femoral) e do diâmetro dos cateteres, assim como o uso de tromboaspiração, ficam a critério do operador.

As projeções angiográficas usadas serão aquelas que permitirem ótima avaliação do fluxo TIMI e do TMPG na artéria relacionada ao infarto, além de adequada análise da angiografia coronária quantitativa.

Adenosina intracoronária deve ser realizada após a ICP de resgate, antes das imagens finais, de modo que proporcione uma vasodilatação epicárdica e microvascular coronária máxima. A dose realizada será a preconizada por Grygier et al.,³² a saber: 2 mg de adenosina diluída em 10 mL de soro fisiológico 0,9% para a coronária esquerda, e 1 mg de adenosina diluído em 10 mL de soro fisiológico 0,9% para a coronária direita.³²

Protocolo de obtenção de imagens da cineangiogramiografia

Serão realizadas após a ICP quatro filmagens para análise, divididas em duas sequências. Na primeira sequência, deve ser administrada nitroglicerina por via intracoronária na dose de 100 a 300 mcg, e devem ser realizadas duas angiografias (30 frames/segundo) em, ao menos, duas projeções, sendo pelo menos uma em oblíqua anterior esquerda cranial (coronária direita), oblíqua anterior direita caudal (circunflexa) e oblíqua anterior direita cranial (descendente anterior). Na segunda sequência, adenosina por via intracoronária deve ser administrada na dose de 600 mcg, e devem ser realizadas duas angiografias (30 frames/segundo) em ao menos duas projeções, sendo pelo menos uma em oblíqua anterior esquerda cranial (coronária direita), oblíqua anterior direita caudal (circunflexa) e oblíqua anterior direita cranial (descendente anterior).

Técnica e análise da ressonância magnética cardíaca

As RMC serão realizadas durante a internação em até 7 dias (basal) e em 3 e 6 meses após o infarto agudo do miocárdio. As RMC tardias devem avaliar o comportamento evolutivo da área de infarto e da função cardíaca comparadas à RNM basal.

No estudo inicial, serão utilizadas, nos eixos longos e no eixo curto do coração, sequências *steady-state free precession* (SSFP) para avaliação da função; ponderadas em T1, para avaliação da perfusão de repouso; ponderadas em T2, para avaliação de edema; e com técnica *inversion-recovery* para avaliação da área de necrose/fibrose (realce tardio). Nos exames realizados em 3 e 6 meses, será adicionada a perfusão de estresse farmacológico (dipiridamol) ao protocolo. As imagens serão avaliadas por dois médicos com experiência de ao menos 3 anos com o método, e divergências serão resolvidas por um terceiro avaliador com mais de 10 anos de experiência. Tais médicos não terão acesso às informações clínicas nem aos resultados de exames laboratoriais antes da avaliação das imagens.

Análise do TMPG

O *blush* miocárdico será avaliado distalmente à lesão culpada por um único avaliador com mais de 10 anos de experiência em cinecoronariografia. As projeções devem ser escolhidas para minimizar a superposição de territórios não infartados sobre os da artéria culpada. A duração da filmagem deve exceder três ciclos cardíacos na fase de lavagem do *blush* miocárdico. Será tomado o devido cuidado para não confundir o enchimento do sistema venoso com *blush*. O *blush* será avaliado na mesma fase do ciclo cardíaco, pois ele pode ser menos intenso durante a diástole. Os graus do TMPG são definidos como:⁹

- Grau 0: incapacidade do contraste entrar na microvasculatura. Existe ausência ou mínima aparência em vidro fosco (*blush*) ou opacificação do miocárdio na região perfundida pela artéria culpada, indicando falta de perfusão tecidual.
- Grau 1: o contraste entra lentamente, mas falha ao sair da microvasculatura. Existe aparência de vidro fosco (*blush*) ou opacificação do miocárdio na região perfundida pela artéria culpada, que não some da microvasculatura; o contraste permanece até a próxima injeção (aproximadamente 30 segundos entre as injeções).
- Grau 2: entrada e saída tardias do contraste da microvasculatura. Existe aparência em vidro fosco (*blush*) ou opacificação do miocárdio na região perfundida pela artéria culpada, que persiste fortemente ao final da fase de *washout* (isto é, o contraste persiste fortemente após três ciclos cardíacos e não diminui, ou diminui apenas minimamente de intensidade, durante a fase de *washout*).
- Grau 3: entrada e saída normais do contraste da microvasculatura. Existe uma aparência em vidro fosco (*blush*) ou opacificação do miocárdio na região perfundida pela artéria culpada, que desaparece normalmente ou persiste de maneira discreta no final da fase de *washout* (isto é, o contraste desaparece ou persiste de maneira discreta após três ciclos cardíacos, e visivelmente diminui de intensidade durante a fase de *washout*, de maneira similar a uma artéria não culpada).

Análise do fluxo TIMI

O fluxo TIMI será avaliado por um único investigador conforme descrito: grau 0 se houver ausência de fluxo anterógrado além do ponto de oclusão; grau 1 se o contraste for além da área de obstrução, mas não conseguir opacificar o leito distal à obstrução por completo; grau 2 se o contraste for além da obstrução e opacificar o leito distal à obstrução, porém mais lentamente que o normal; e grau 3 se o fluxo for normal.^{4,33}

As análises do TMPG, do fluxo TIMI e da angiografia coronária quantitativa serão realizadas de forma independente em relação aos pesquisadores do estudo.

Análise dos dados

Os dados qualitativos serão analisados em frequências absolutas e porcentagens, e os quantitativos serão descritos em médias e desvios padrão, ou em medianas e intervalos interquartis, de acordo com a distribuição de cada variável.

Inicialmente, os pacientes serão divididos em subgrupos, segundo o grau do TPMG e do TIMI, que serão comparados em relação a características clínicas e angiográficas. Para as variáveis qualitativas, será utilizado o teste qui quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, quando necessário. Para as comparações das variáveis quantitativas, serão utilizados modelos de Análise de Variância (ANOVA) para dados com distribuição normal ou métodos não paramétricos para modelos com outras distribuições.

Para avaliar a relação entre o fluxo (TPMG e TIMI) e o tamanho do infarto observado aos 7 dias, 3 e 6 meses, serão ajustados modelos ANOVA com medidas repetidas, considerando dois fatores: fluxo (grau 0, 1, 2 e 3) e momento de avaliação (7 dias, 3 e 6 meses). Nestes modelos, serão realizadas comparações entre grupos (fluxo 0 vs. 1, 2 e 3) e intragrupo (comparações entre 7 dias, 3 e 6 meses). Na análise da obstrução, serão aplicados modelos de equações de estimação generalizadas (EEG) com distribuição binomial. Os resultados serão expressos em razões de chances e intervalos de confiança de 95%. Em ambas as análises (tamanho do infarto e obstrução), além do fluxo, serão investigadas características clínicas e angiográficas (análise univariada e multivariada).

Para os cálculos estatísticos, será utilizado o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 19.0.

Conclusões

Ao término deste estudo, esperamos contribuir para o conhecimento sobre o fluxo coronariano e sua relação com a quantidade de músculo cardíaco salvo após a intervenção coronária percutânea de resgate. Esta é uma informação que pode ajudar a entender quais são os casos que mais se beneficiam da intervenção coronária percutânea de resgate.

Fonte de financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
2. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(24):3101-9.
3. Caluza AC, Barbosa AH, Goncalves I, Oliveira CA, Matos LN, Zeefried C, et al. ST-Elevation myocardial infarction network: systematization in 205 cases reduced clinical events in the public health care system. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):1040-8.
4. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76(1):142-54.
5. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;78(1):1-8.
6. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, Sobel BE, Rundle AC, Syed M, et al. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation*. 2002;105(3):282-5.
7. Antman EM, Cooper HA, Gibson CM, de Lemos JA, McCabe CH, Giugliano RP, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. Determinants of improvement in epicardial flow and myocardial perfusion for ST elevation myocardial infarction; insights from TIMI 14 and InTIME-II. *Eur Heart J*. 2002;23(12):928-33.
8. Appleby MA, Angeja BG, Dauterman K, Gibson CM. Angiographic assessment of myocardial perfusion: TIMI myocardial perfusion (TMP) grading system. *Heart*. 2001;86(5):485-6.
9. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101(2):125-30.
10. Gibson CM, Murphy SA, Marble SJ, Cohen DJ, Cohen EA, Lui HK, et al. Relationship of creatine kinase-myocardial band release to Thrombolysis in Myocardial Infarction perfusion grade after intracoronary stent placement: an ESPRIT substudy. *Am Heart J*. 2002;143(1):106-10.
11. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation*. 1999;99(15):1945-50.
12. Kirtane AJ, Vafai JJ, Murphy SA, Aroesty JM, Sabatine MS, Cannon CP, et al. Angiographically evident thrombus following fibrinolytic therapy is associated with impaired myocardial perfusion in STEMI: a CLARITY-TIMI 28 substudy. *Eur Heart J*. 2006;27(17):2040-5.
13. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87.
14. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, Price DJ, Gray JC, Grech ED, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):287-96.
15. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2758-68.

16. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1326-35.
17. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):422-30.
18. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al.; CF/AHA Task Force 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425. Erratum in: *Circulation*. 2013;128(25):e481.
19. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
20. Gomes Jr MP, Falcão FJ, Alves CM, Sousa JM, Herrmann JL, Moreno AC, et al. Complicações vasculares em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea precoce por via femoral após fibrinólise com tenecteplase: registro de 199 pacientes. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2012;20(3):274-81.
21. Falcão FJ, Alves CM, Barbosa AH, Caixeta A, Sousa JM, Souza JA, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive treatment. *Clinics*. 2013;68(12):1516-20.
22. Matos LN, Carvalho AC, Gonçalves Jr I, Paola AA. Pharmacoinvasive therapy in STEMI patients in emerging countries, different from the developed world, could decrease mortality compared to usual treatment. ACC13 - American College of Cardiology 62nd Annual Scientific Session and Expo. San Francisco: Journal of the American College of Cardiology, 2013.
23. Taylor AJ, Al-Saadi N, Abdel-Aty H, Schulz-Menger J, Messroghli DR, Friedrich MG. Detection of acutely impaired microvascular reperfusion after infarct angioplasty with magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2004;109(17):2080-5.
24. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765-72.
25. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002;90(1):29-34.
26. Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Aletas AH, Kellman P, Arai AE. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *Journal of the A J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2253-9.
27. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
28. Appelbaum E, Kirtane AJ, Clark A, Pride YB, Gelfand EV, Harrigan CJ, et al. Association of TIMI myocardial perfusion grade and ST-segment resolution with cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular obstruction and infarct size following ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27(2):123-9.
29. Ruiz-Nodar JM, Feliu E, Sánchez-Quiñones J, Valencia-Martín J, García M, Pineda J, et al. [Minimum salvaged myocardium after rescue percutaneous coronary intervention: quantification by cardiac magnetic resonance]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(11):965-71. Spanish.
30. Bodí V, Rumiz E, Merlos P, Nunez J, López-Lereu MP, Monmeneu JV, et al. One-week and 6-month cardiovascular magnetic resonance outcome of the pharmacoinvasive strategy and primary angioplasty for the reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):111-20.
31. Souza MT, Barbosa A, Souza RA, Dotta G, Guimarães LF, Giuberti R, et al. TCT-366 Predictors of major complications secondary to cardiac catheterization through femoral access in ST elevation in acute myocardial infarction during Pharmacoinvasive Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(18S):B150.
32. Grygier M, Araszkiewicz A, Lesiak M, Janus M, Kowal J, Skorupski W, et al. New method of intracoronary adenosine injection to prevent microvascular reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1131-5.
33. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-88.